

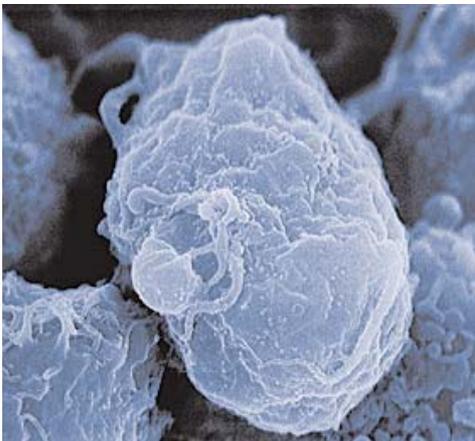
# Gentherapie

## AUFGABEN

- ➊ Stellen Sie die verschiedenen Transportvehikel für die Gentherapie mit ihren wichtigsten Merkmalen in einer Tabelle gegenüber!
- ➋ Erläutern Sie, warum Viren zunächst „entschärft“ werden müssen, bevor sie als Genfähren zum Einsatz kommen.
- ➌ Bewerten Sie die Wirksamkeit der Gentherapie zur Blutgefäßbildung! Welche Einsatzmöglichkeiten sehen Sie noch für die Gentherapie in der Medizin?

### A1: GEN-TAXI INS ZELLINNERE

Bestimmte biologische Faktoren können das Blutgefäßwachstum beispielsweise nach einem Herzinfarkt stark beschleunigen. Solche Wachstumsfaktoren können zu therapeutischen Zwecken direkt in das Gewebe gespritzt oder aber durch Einschleusen des entsprechenden Gens in die Zellen vor Ort produziert werden. Man spricht dann von einer Gentherapie. Dabei nutzen die Wissenschaftler unterschiedliche Transportvehikel: Eine Möglichkeit besteht darin, das Gen in ein bakterielles Plasmid einzubauen und dieses in das betreffende Gewebe, beispielsweise den Herzmuskel, zu injizieren. Muskelzellen nehmen, im Gegensatz zu Nervenzellen, reine Plasmid-DNA aus der Umgebung auf. Die Transferrate lässt sich noch erhöhen, wenn man das Genmaterial in winzige Fettkügelchen, so genannte Liposomen, einschließt. Diese Transportbehälter können dank ihrer chemischen Beschaffenheit leicht mit der lipidhaltigen Zellmembran verschmelzen und dabei ihren Inhalt ins Zellinnere entlassen.



Einen Teil des aufgenommenen Genmaterials wird die Empfängerzelle, wenn alles gut geht, in ihren Kern transportieren. Dort verbleibt das Plasmid außerhalb des Chromosoms und wird als Synthesevorschrift für das therapeutische Protein genutzt – in der Regel über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen.

Sehr viel bessere Genfähren sind Viren, denn sie verfügen bereits natürlicherweise über Mechanismen, um ihr genetisches Material in den Wirtszellen abzuladen. Auf gentechnischem Wege haben Wissenschaftler die viralen Erreger entschärft und so umgebaut, dass sie – ohne die spezifischen Krankheitssymptome auszulösen – ein bestimmtes Gen in die Zielzellen einbringen können. Retroviren infizieren in der Regel nur teilungsaktive Zellen. Eine Ausnahme unter ihnen bilden die Lentiviren, zu denen auch das AIDS-Virus gehört. Sie vermögen Zellen zu befehlen, die sich nicht teilen. Auch adeno-assoziierte Viren (AAV) bieten sich als Transportvehikel an. Da sie sehr viel kleiner sind, können sie sehr effektiv genetisches Material in die Zellen einschleusen.

Alle diese Viren werden in das Genom der Wirtszelle eingebaut, was zu einer lang andauernden Expression des Gens führt. Diese Integration in das Genom birgt aber auch ein Risiko: Das Virus kann sich nämlich in ein aktives Gen einfügen und dieses dadurch zerstören oder, wenn es sich um ein Krebsgen (Onkogen) handelt, dieses aktivieren. Das kann bei einer von 10.000 genetisch veränderten Zellen passieren. Auch wenn diese Schätzungen durch klinische Daten erst bestätigt werden müssen, so steht doch fest, dass das Risiko mit der Zahl der veränderten Zellen steigt.

In vielen Untersuchungen zur therapeutischen Angiogenese, also der Blutgefäßbildung, werden vor allem Adenoviren eingesetzt. Sie sind bekannt als Erreger von Atemwegserkrankungen. Wie Plasmide verbleiben sie außerhalb des Chromosoms und sorgen über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen für eine Expression des Gens in den Wirtszellen. Zahlreiche klinische Studien belegen mittlerweile hinreichend die Sicherheit des Einsatzes von Adenoviren. Was die Blutgefäßbildung angeht, zweifeln viele Wissenschaftler jedoch am schnellen Erfolg einer Gentherapie. Jahrelange Grundlagenforschung hat gezeigt, dass nicht ein einziger, sondern zig Faktoren am Blutgefäßwachstum beteiligt sind. Man wäre also gut beraten, gleich eine ganze „Proteinfabrik“ einzusetzen, zum Beispiel Leukozyten. Forscher konnten zeigen, dass eine bestimmte Sorte weißer Blutkörperchen, die Monozyten, tatsächlich das Wachstum von Kollateralgefäßen, die Arteriogenese, stimuliert.